

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

D3

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 49/04, 49/00, 31/28, 33/24	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/18421 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Juni 1996 (20.06.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE94/01524 (22) Internationales Anmeldedatum: 16. December 1994 (16.12.94) (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN [DE/DE]; Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RESZKA, Regina [DE/DE]; Goethestrasse 23, D-16341 Schwanebeck (DE). POHLEN, Uwe [DE/DE]; Pestalozzistrasse 11, D-10625 Berlin (DE). STILLER, Detlef [DE/DE]; Hagelberger Strasse 52, D-10965 Berlin (DE). BERGER, Gerd [DE/DE]; Schöneberger Ufer 59, D-10785 Berlin (DE). LIPPMANN, Matthias [DE/DE]; Drakestrasse 34, D-12205 Berlin (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: ANTICANCER DRUG WITH A CYTOSTATIC AND A CONTRASTING AGENT (54) Bezeichnung: ANTITUMORMITTEL, ENTHALTEND EIN ZYTOSTATIKUM UND EIN KONTRASTMITTEL (57) Abstract <p>An anticancer drug, its preparation and its use are disclosed, in particular for the therapy of non-resectable primary and secondary liver tumours. The invention has applications in medicine and the pharmaceutical industry. The disclosed drug is characterised in that it contains lyophilised starch particles combined with one or several cytostatic agents and dissolved in iodine-, gadolinium- or magnetite-containing contrasting agents. The preferred size of the starch particles is 40-90 µm, carboplatin constitutes an important cytostatic agent and phenyl derivatives iodinated one or several times are used as iodine-containing contrasting agents.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft ein Mittel zur Antitumorthérapie, seine Herstellung und seine Verwendung insbesondere zur Therapie nichtresektabler primärer und sekundärer Lebertumoren. Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin und die pharmazeutische Industrie. Das erfindungsgemäße Mittel ist gekennzeichnet durch lyophilisierte Stärkepartikel, die mit einem oder mehreren Cytostatika kombiniert werden und in jod-, gadolinium- oder magnetithaltigen Kontrastmitteln gelöst sind. Die bevorzugte Größe der Stärkepartikel beträgt 40-90 µm. Carboplatin ist ein wichtiges Cytostatikum, und als jodhaltige Kontrastmittel dienen ein- oder mehrfach jodierte Phenylderivate.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Antitumormittel, enthaltend ein Zytostatikum und ein Kontrastmittel

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Mittel zur Antitumorthherapie, seine Herstellung und seine Verwendung, insbesondere zur Therapie nichtresektabler primärer und sekundärer Lebertumoren.

Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin und die pharmazeutische Industrie.

In der Antitumorthherapie nichtresektabler Lebertumoren hat sich die regionale Zytostatikaapplikation in Verbindung mit flußverzögernden Substanzen zur Erhöhung der lokalen Zytostatikakonzentration am Tumor als sinnvoll erwiesen. Besonders ist eine Erhöhung der Zytostatikakonzentration am Tumor gemäß der Dosis-Wirkungsbeziehung, wie von Link sowie Collins beschrieben, unter gleichzeitiger Schonung des umgebenden Leberparenchyms anzustreben. Ziel ist es hierbei, die oben beschriebenen Wirkungen am Tumor zu erreichen und gleichzeitig die systemischen Nebenwirkungen zu minimieren. Dieses Prinzip wird in der Chemoembolisation schon seit Jahren verwirklicht.

Bei der Anwendung dieser Therapieform ergeben sich verschiedene Probleme. Die Darstellung der vollständigen Embolisation konnte bisher nur indirekt über verschiedene Methoden erreicht werden. Dabei wurde intermittierend zur Applikation des Chemoembolisats jodhaltiges Kontrastmittel injiziert, bis sich ein retrograder Kontrastmittelflow einstellt; eine weitere Methode bediente sich der Zugabe von Lipoidol, welche als jodhaltige Fettbläschen den hepatofugalen bzw. hepatopedalen Fluß anzeigen.

Die indirekte Methode hat den Nachteil, daß ein retrogrades Abfließen des Zytostatika-Embolisatgemisches nicht immer bemerkt wird, wodurch gefährliche Komplikationen (z.B. Magen-/Darmnekrosen) auftreten können. Eine Anwendbarkeit in Einrichtungen mit einfacher Röntgengeräteausstattung ist daher nur bedingt möglich.

2

Die Erfindung hat das Ziel, die bei der Chemoembolisation von Tumoren auftretenden Nachteile zu vermeiden. Ihr liegt die Aufgabe zugrunde, ein optimales Embolisat zu entwickeln, welches nicht nur die durch die jeweilige Gefäßstruktur des Tumors bedingte Wirkung zeigt, sondern auch direkt und zuverlässig im Tumormonitoring dargestellt werden kann.

Das erfindungsgemäße Mittel ist durch

- lyophilisierte Stärkepartikel in Kombination mit
- Cytostatika, gelöst in
- jod-, gadolinium- oder magnetithaltigen Kontrastmitteln gekennzeichnet.

Der wesentliche Bestandteil des Mittels sind die lyophilisierten Stärkepartikel. Besonders geeignet sind Partikel der Größe 40-90 μm , sie werden in physiologischer Kochsalzlösung bis zur Konzentration von 50-70 mg/ml gelöst und danach in an sich bekannter Weise lyophilisiert.

Als Cytostatikum können sämtliche bekannten Cytostatika eingesetzt werden. Gut geeignet ist u.a. Carboplatin, welches in ebenfalls lyophilisierter Form mit der lyophilisierten Stärke vermischt wird.

Als jodhaltige Kontrastmittel dienen flüssige jodhaltige Verbindungen, bevorzugt ein- oder mehrfach jodierte Phenyl-derivate. Geeignet sind u. a. Iopromid, Ioxitalamat, Ioxaglat, Iopamidol, Iohexol, Iotralon, Metrizamid oder Ultravist. Das Kontrastmittel dient gleichzeitig als Lösungsmittel für das Gemisch der Lyophilisate.

Für die Magnetresonanztomographie (MRT) werden entweder gadolinium- oder magnetithaltige Kontrastmittel eingesetzt.

Die Komponenten sind bevorzugt in folgenden Mengenverhältnissen im Mittel enthalten: 30-90 mg lyophilisierte Stärkepartikel werden mit den benötigten Mengen Cytostatikum vermischt und nachfolgend in 3-6 ml Kontrastmittel gelöst. Man kann die angegebene Menge der lyophilisierten Stärkepartikel auch erst im Kontrastmittel lösen und danach die therapeutisch notwendige Menge Cytostatikum zusetzen.

Zur Herstellung von lyophilisierten Stärkepartikeln wird

3

bevorzugt vom handelsüblichen Embolisat der Firma Kabi-Pharmazia "Spherex" ausgegangen. Dieses Produkt wird im Dialyseschlauch gegen steriles Aqua bidest für 36 Stunden mit dreifachem Wasserwechsel dialysiert. Danach wird das Material mit einer sterilen Pipette aus dem Dialyseschlauch entnommen und in einem sterilen Kunststoffgefäß bei -70°C eingefroren. Das kalte Gefäß wird in die Gefriertrocknung gebracht und 24 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

Zur Verwendung des Mittels und seine Auswirkungen werden folgende Ausführungen gemacht.

Die Anforderungen an ein Embolisat zur Tumorthherapie richtet sich nach der Gefäßstruktur des Tumors, d.h. die Partikel sollten geeignet groß sein, um den Tumor über eine Embolisation möglichst peripherer Anteile des Tumorgefäßbettes mitsamt Zytostatikum zu erreichen. Die hierfür optimale Partikelgröße liegt zwischen 40 und 90 μm . Eine Abweichung von dieser o.g. Größe nach oben bewirkt eine Stase der zuführenden Tumorgefäße, so daß das Zytostatikum nicht in optimal hoher Konzentration den Tumor erreicht. Dieses ist bedingt durch einen peripheren Blutzustrom über die Eröffnung der arteriovenöser Shunts und den damit verbundenen Verdünnungseffekt für das Zytostatikum. Eine noch geringere Partikelgröße kann zu multiplen systemischen Embolisationen, beispielsweise Lungenembolien führen.

Die erfindungsgemäß lyophilisierten Stärkepartikel zeigen eine Embolisationsdauer zwischen 20 und 60 Minuten. Eine Intervalltherapie mit diesem kurzwirksamen Embolisat hat sich als vorteilhaft gegenüber langwirksamen Embolisaten erwiesen. Bei der Desarterialisierung (Bengmark, usw.) kommt es zu einem rasch einsetzenden angioproliferativen Effekt, so daß innerhalb von 48 Stunden eine Neovaskularisierung am Tumor stattfindet und somit ein erneuter Therapieansatz erschwert wird. Ähnliche Effekte sieht man auch bei der Anwendung lang wirksamer Emboliseate mit Thrombose der zuführenden Tumorgefäße und Tumorgefäßanschluß an z.B. Zwerchfell, großes Netz, usw., die eine weitere Therapie limitieren.

4

Mit dem neuen Mittel und seiner Anwendung sind folgende Vorteile verbunden

- ohne Zuhilfenahme indirekter Methoden wird unter Röntgendurchleuchtung eine suffiziente Embolisation direkt dargestellt, wobei sich der Tumor mit seinen Blutgefäßen als stehendes Bild abbildet
 - unter Verwendung von gadolinium- oder magnetithaltigen Kontrastmitteln in Kombination mit flußkodierten Meßsequenzen läßt sich die Embolisation auch mit Hilfe der Magnetresonanztomographie darstellen
 - die erzielbare Zytostatikakonzentration im Tumorgewebe wird erheblich gegenüber anderen Darreichungsformen gesteigert (bis zum Faktor 20)
 - die Applikation wird vereinfacht bei gleichzeitiger Erhöhung der Sicherheit (Vermeiden einer retrograden Fehlperfusion).
- Damit kann diese Therapieform einer breiten Anwendung, auch außerhalb spezieller Therapiezentren, zugänglich gemacht werden.

Die Erfindung soll nachfolgend durch ein Ausführungsbeispiel näher erläutert werden.

Ausführungsbeispiel

Männlichen Chinchilla-Kaninchen mit einem in die Leber implantierten VX-3-Tumor von 2 cm Durchmesser, wurde ein Portsystem in die A.gastroduodenalis implantiert. Über dieses System erhielten die Tiere nach festgelegtem Schema entweder das erfindungsgemäße Therapeutikum oder ein Gemisch aus gleichen Dosen der handelsüblichen Form. Dies beinhaltete jeweils 60 mg Spherex und 50 mg Carboplatin mit 5 ml eines 300 mg/ml jodhaltigen Kontrastmittels (Ultravist 300, Schering). Zu den festgelegten Zeitpunkten (15, 30, 60, 120, 240 min) wurden die Tiere getötet und die Zytostatikakonzentration in verschiedenen Geweben (Tumor, Leber, Milz, Nieren, Serum) analytisch unter Verwendung der Atomabsorptionsspektroskopie ermittelt. Die Konzentration des Cytostatikums im Tumorgewebe war bis zum Faktor 20 gesteigert.

Die Applikation des neu entwickelten Mittels konnte problemlos direkt unter Röntgendurchleuchtung beobachtet werden, wobei sich

5

die allmähliche Aufsättigung des Tumorgefäßbettes bei stehenden Bildern von der Peripherie bis zum Gefäßstamm über die gesamte Phase der Embolisation darstellt und während der gesamten Dauer des Gefäßverschlusses als stehendes Bild nachvollziehbar war. Ebenso konnte die einsetzende Reperfusion dokumentiert werden.

Patentansprüche

1. Mitt 1 zur Antitumorthherapie, gekennzeichnet durch
 - lyophilisierte Stärkepartikel, kombiniert mit
 - einem oder mehreren Cytostatika und gelöst in
 - jod-, gadolinium- oder magnetithaltigen Kontrastmitteln.
2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es lyophilisierte Stärkepartikel enthält, die durch Lyophilisieren von Stärkepartikeln der Größe 40-90 μm , die in physiologischer Kochsalzlösung in der Konzentration von 5-70 mg/ml gelöst sind, erhalten wurden.
3. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es Carboplatin als Cytostatikum enthält.
4. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es ein- oder mehrfach jodierte Phenylderivate als jodhaltiges Kontrastmittel enthält.
5. Mittel nach Anspruch 1 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß es Iopromid, Ioxitalamat, Ioxaglat, Iopamidol, Iohexol, Iotralon, Metrizamid oder Ultravist als jodhaltiges Kontrastmittel enthält.
6. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es Gadolinium- oder Magnetitderivate als Kontrastmittel enthält.
7. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es 30-90 mg lyophilisierte Stärkepartikel und 5-100 mg lyophilisiertes Cytostatikum in 3-6 ml Kontrastmittel enthält.
8. Verfahren zur Herstellung des Mittels, dadurch gekennzeichnet, daß 30-90 mg lyophilisierte Stärkepartikel in 3-6 ml Kontrastmittel gelöst werden und danach die therapeutisch notwendige Menge Cytostatikum zugesetzt wird.
9. Verfahren zur Verwendung des Mittels in der Antitumorthherapie, insbesondere zur Therapie der Lebermetastasen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. nal Application No
PCT/DE 94/01524

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K49/04 A61K49/00 A61K31/28 A61K33/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	DE, A, 43 41 478 (MAX-DELBRUECK-CENTRUM FUER MOLEKULARE MEDIZIN) 8 June 1995 see the whole document ---	1-9
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 120, no. 20, 1994 Columbus, Ohio, US; abstract no. 253255, KAWASHIGE, MAKOTO ET AL 'Preparation of carboplatin -Lipiodol emulsion' see abstract & KYUSHU YAKUGAKKAI KAIHO, VOL. 47, SEITEN 89-95, 1993 --- -/--	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 August 1995

Date of mailing of the international search report

05.09.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Dullaart, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. nal Application No
PCT/DE 94/01524

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CANCER CHEMOTHER PHARMACOL, 1994, , VOL. 33, SUPPL, PAGE(S) S74-S78, ICHIDA T ET AL 'Therapeutic effect of a CDDP-epirubicin-Lipiodol emulsion on advanced hepatocellular carcinoma.' see paragraph RESULTS ---	1-9
X	GAN TO KAGAKU RYOHU, AUG 1988, VOL. 15, NO. 8 PART 2, PAGE(S) 2549-56, ITO K ET AL 'Preoperative chemoembolization of iopamiron-solved adriamycin and lipiodol on hepatocellular carcinoma--clinicopathological study of ten surgical cases]' see abstract ---	1-9
X	J JPN SOC CANCER THER, 1988, VOL. 23, NO. 3, PAGE(S) 673-681., SHIMIZU T ET AL 'CLINICAL EVALUATION FOR ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMAS WITH INTRAARTERIAL INFUSION THERAPY USING POLYSACCHARIDE SOLUTION AS A CARRIER OF ANTICANCER DRUGS' see abstract; table 1 ---	1-9
X	WO,A,92 17214 (D.F. RANNEY) 15 October 1992 see examples 4-8 -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 94/01524

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-4341478	08-06-95	NONE	
WO-A-9217214	15-10-92	US-A- 5213788	25-05-93
		AU-A- 1682992	02-11-92

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Inter. nales Aktenzeichen
 PCT/DE 94/01524

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K49/04 A61K49/00 A61K31/28 A61K33/24

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	DE, A, 43 41 478 (MAX-DELBRUECK-CENTRUM FUER MOLEKULARE MEDIZIN) 8. Juni 1995 siehe das ganze Dokument ---	1-9
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 120, no. 20, 1994 Columbus, Ohio, US; abstract no. 253255, KAWASHIGE, MAKOTO ET AL 'Preparation of carboplatin -Lipiodol emulsion' siehe Zusammenfassung & KYUSHU YAKUGAKKAI KAIHO, VOL. 47, SEITEN 89-95, 1993 --- -/--	1-9



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

* A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

* E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

* L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

* O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

* P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

* X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

* Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* &* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. August 1995

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

05.09.96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde

 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Dullaart, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CANCER CHEMOTHER PHARMACOL, 1994, , VOL. 33, SUPPL, PAGE(S) S74-S78, ICHIDA T ET AL 'Therapeutic effect of a CDDP-epirubicin-Lipiodol emulsion on advanced hepatocellular carcinoma.' siehe Absatz RESULTS ---	1-9
X	GAN TO KAGAKU RYOHO, AUG 1988, VOL. 15, NO. 8 PART 2, PAGE(S) 2549-56, ITO K ET AL 'Preoperative chemoembolization of iopamiron-solved adriamycin and lipiodol on hepatocellular carcinoma--clinicopathological study of ten surgical cases]' siehe Zusammenfassung ---	1-9
X	J JPN SOC CANCER THER, 1988, VOL. 23, NO. 3, PAGE(S) 673-681., SHIMIZU T ET AL 'CLINICAL EVALUATION FOR ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMAS WITH INTRAARTERIAL INFUSION THERAPY USING POLYSACCHARIDE SOLUTION AS A CARRIER OF ANTICANCER DRUGS' siehe Zusammenfassung; Tabelle 1 ---	1-9
X	WO,A,92 17214 (D.F. RANNEY) 15.Oktober 1992 siehe Beispiele 4-8 -----	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 94/01524

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A-4341478	08-06-95	KEINE	
WO-A-9217214	15-10-92	US-A- 5213788	25-05-93
		AU-A- 1682992	02-11-92